

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



RECEIVED	
04 NOV 2004	
WIPO	PCT

EP04/11809

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 51 088.5

Anmeldetag: 31. Oktober 2003

Anmelder/Inhaber: Bayer CropScience GmbH,
65929 Frankfurt/DE

Bezeichnung: Verfahren zum Herstellen von fluormethyl-
substituierten Heterocyclen

IPC: C 07 D, A 01 N

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 29. Juli 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

St

Stemme

Verfahren zum Herstellen von fluormethyl-substituierten Heterocyclen

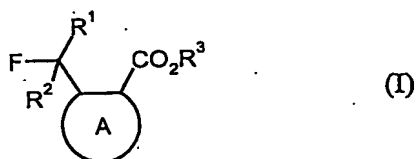
Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zum Herstellen von fluormethyl-substituierten Heterocyclen durch Umsetzung der entsprechenden chlormethyl-substituierten Verbindung mit einem Fluorierungsmittel.

Es ist bereits bekannt, dass man 3-(Difluormethyl)- bzw. 3-(Fluordichlormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureester erhalten kann, indem man das entsprechend halogenierte 2-(Ethoxymethylen)-methylacetoacetat mit Methylhydrazin umsetzt (vgl. WO 92/12970 und WO 93/11117).

Weiterhin ist bekannt, dass man 5-Chlor-4-pyrazol-4-carboxaldehyd-Derivate mit Kaliumfluorid in Dimethylformamid zu der entsprechenden 5-Fluor-Verbindung umsetzen kann (vgl. WO 93/11117).

Über die Umwandlung von Heterocyclen, die durch Mono-, Di- oder Trichlormethyl substituiert sind, in fluorierte Analoga ist bisher nur für Pyridinderivate bekannt. Da chlorierte Vorprodukte zur Herstellung von Heterocyclen häufig leichter zugänglich sind als die entsprechenden Fluorverbindungen, besteht Bedarf an einem Verfahren, das es erlaubt, chlorierte Heterocyclen direkt zu fluorieren.

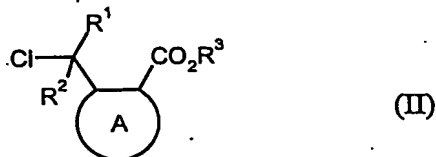
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist also ein Verfahren zum Herstellen von fluormethyl-substituierten Heterocyclen der Formel (I)



in welcher

- 25 R^1 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,
 R^2 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,
 R^3 für C_1 - C_6 -Alkyl steht,
 A für einen 5-gliedrigen Heterocyclen steht, ausgewählt aus der Reihe Pyrazol, welches in 1-Position durch R^4 substituiert ist, Thiazol, welches in 2-Position durch R^4 substituiert ist,
 30 und Oxazol, welches in 2-Position durch R^4 substituiert ist,
 R^4 für C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylthio- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl oder Phenyl steht,
 dadurch gekennzeichnet, dass man

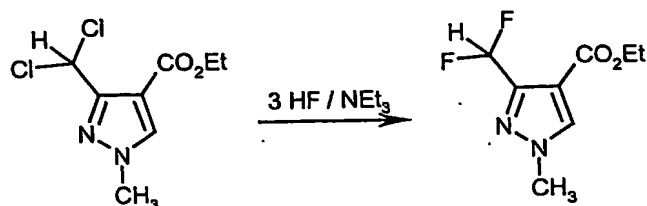
a) chlormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (II)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,
in Gegenwart eines Fluorierungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdün-
nungsmittels umsetzt.

Überraschenderweise lassen sich die fluormethyl-substituierten Heterocyclen der Formel (I) unter den erfindungsgemäßen Bedingungen mit guten Ausbeuten in hoher Reinheit und Selektivität herstellen. Die Herstellung von Trifluormethyl-, Difluormethyl- oder Monofluormethyl-substituierten aromatischen Verbindungen aus den entsprechend chlorierten Verbindungen durch Halogen-
austausch ist für Phenyl- und einige 3-Trihalogenalkyl-pyridin-Derivate zwar bekannt, doch müs-
sen bei diesen Verfahren drastische Bedingungen wie der Einsatz von HF, hohen Temperaturen und Druck angewendet werden. Unter diesen Reaktionsbedingungen würde der Fachmann im Fall von Pyrazol-, Thiazol- und anderen heterocyclischen Verbindungen, die durch Trichlormethyl
oder durch das empfindlichere und weniger stabile Dichlormethyl substituiert sind, die Zersetzung
des Heterocyclen erwarten (z.B. durch Polymerisation, Hydrolyse oder die Bildung von Säuren und Aldehyden). Dieser Zersetzungsprozess wird sogar beschleunigt, wenn z.B. eine Dichlor-
methyl-Gruppe direkt mit einem Elektronenpaar eines Stickstoffatoms konjugiert ist, wie das bei
3-Halogenalkyl-substituierten Pyrazolen der Fall ist. Außerdem ist die Fluorierung von Verbin-
dungen mit einem Substituenten in ortho-Position, insbesondere wenn es sich dabei um die räum-
lich große und elektronenziehende Carbonsäureester-Gruppe handelt, aus sterischen und elektroni-
schen Gründen deutlich schwieriger durchzuführen. Denn unter stark sauren Bedingungen (z.B.
beim Einsatz von HF oder dessen Derivaten) wird die Carbonsäureester-Gruppe normalerweise
verseift und bildet einen Ring mit der benachbarten Trichlormethyl- oder Dichlormethyl-Gruppe.
Um so überraschender ist es, dass mit dem erfindungsgemäßen Verfahren die fluormethyl-substi-
tuierten Heterocyclen der Formel (I) in guten Ausbeuten erhalten werden können.

Verwendet man beispielsweise 3-(Dichlormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester als Ausgangsstoff und Triethylamin(tris)hydrofluorid als Fluorierungsmittel, kann das erfindungs-
gemäße Verfahren (a) durch das folgende Formelschema veranschaulicht werden.



Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens als Ausgangsstoffe verwendeten chlormethyl-substituierte Heterocyclen sind durch die Formel (II) allgemein definiert. Die Substituenten haben folgende bevorzugte Bedeutungen:

5

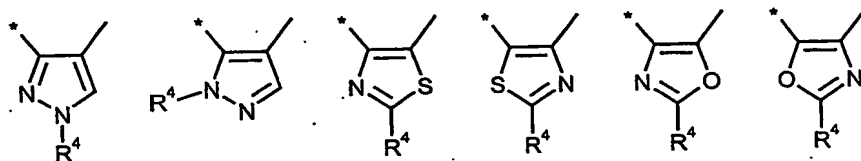
R^1 steht bevorzugt für Wasserstoff, Fluor oder Chlor.

R^2 steht bevorzugt für Wasserstoff, Fluor oder Chlor.

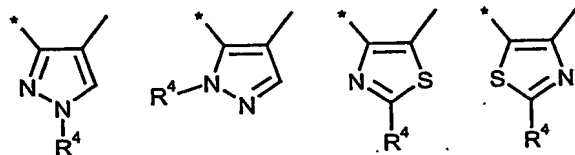
R^3 steht bevorzugt für C_1 - C_4 -Alkyl, besonders bevorzugt für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, iso-Butyl oder tert-Butyl, ganz besonders bevorzugt für Methyl oder Ethyl.

10

A steht bevorzugt für einen 5-gliedrigen Heterocyclen ausgewählt aus der Reihe

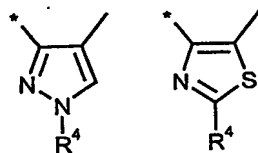


besonders bevorzugt für einen 5-gliedrigen Heterocyclen ausgewählt aus der Reihe



15

ganz besonders bevorzugt für einen 5-gliedrigen Heterocyclen ausgewählt aus der Reihe



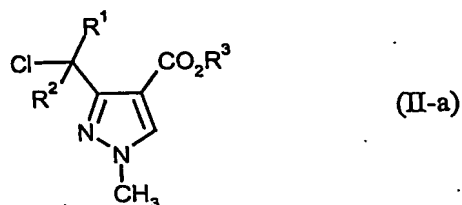
wobei jeweils die mit * markierte Bindung mit der $-CClR^1R^2$ -Gruppe und die andere Bindung mit der Estergruppe verbunden ist,

R^4 steht bevorzugt für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl, besonders bevorzugt für Methyl, Ethyl, iso-Propyl oder Phenyl, ganz besonders bevorzugt für Methyl.

20

Bevorzugt werden chlormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (II) als Ausgangsstoff eingesetzt, in welcher R^1 für Chlor und R^2 für Wasserstoff steht.

Als Ausgangsstoffe der Formel (II) sind besonders bevorzugt chlormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (II-a)



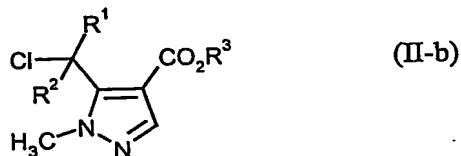
in welcher R¹, R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen haben.

5

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (II-a), in welcher R¹ für Chlor, R² für Wasserstoff und R³ für Methyl oder Ethyl steht.

10

Als Ausgangsstoffe der Formel (II) sind ebenfalls besonders bevorzugt chlormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (II-b)

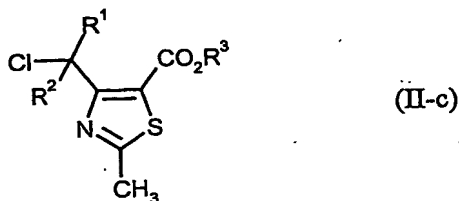


in welcher R¹, R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (II-b), in welcher R¹ für Chlor, R² für Wasserstoff und R³ für Methyl oder Ethyl steht.

15

Als Ausgangsstoffe der Formel (II) sind ebenfalls besonders bevorzugt chlormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (II-c)



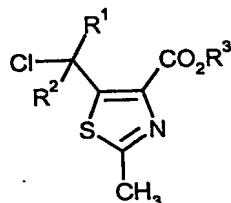
in welcher R¹, R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen haben.

20

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (II-c), in welcher R¹ für Chlor, R² für Wasserstoff und R³ für Methyl oder Ethyl steht.

25

Als Ausgangsstoffe der Formel (II) sind ebenfalls besonders bevorzugt chlormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (II-d)



(II-d)

in welcher R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben.

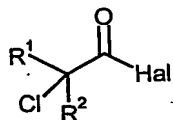
- 5 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (II-d), in welcher R^1 für Chlor, R^2 für Wasserstoff und R^3 für Methyl oder Ethyl steht.

Chlormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (II) sind teilweise bekannt (vgl. WO 92/12970, WO 93/11117 und The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Thiazole and its derivatives, Jaques Metzger (ed.), Vol. 34, Part 1-3, John Wiley and Sons, New York, 1979).

10

3-Halogenmethyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureester lassen sich herstellen, indem man

- b) Säurehalogenide der Formel (III)



(III)

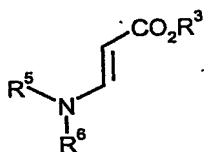
in welcher

15

R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

Hal für Fluor, Chlor oder Brom steht,

mit Dialkylaminoacrylsäureestern der Formel (IV)



(IV)

in welcher

20

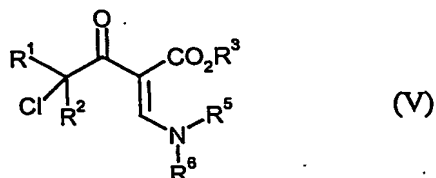
R^3 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

R^5 und R^6 unabhängig voneinander für C_1 - C_4 -Alkyl stehen,

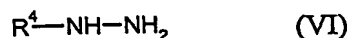
in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel (z.B. Toluol) in

Gegenwart einer Base (z.B. Natriumhydroxid oder Pyridin) umgesetzt,

und die so erhaltenen 2-Dihalogenacyl-3-amino-acrylsäureester der Formel (V)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^5 und R^6 die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit Hydrazin-Derivaten der Formel (VI)



5 in welcher R^4 die oben angegebenen Bedeutungen hat,
in Gegenwart eines Verdünnungsmittels (z.B. Toluol) umgesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren (a) wird in Gegenwart eines Fluorierungsmittels durchgeführt.
Hierzu kommen alle für solche Reaktionen üblichen Fluorierungsmittel infrage. Vorzugsweise
10 verwendbar sind z.B. Alkalifluoride wie Natriumfluorid, Kaliumfluorid und Caesiumfluorid, Co-
balt(III)-fluorid, Halogenfluoride, Antimonfluoride, Molybdänfluorid, Fluorwasserstoff, Fluorwas-
serstoff/Pyridin-Gemische, tertiäre Ammoniumhydrofluoride oder Trialkylaminhydrofluoride der
allgemeinen Formel $n \text{ HF} / \text{N}(\text{Alk})_3$ (wobei n für 1, 2, oder 3, bevorzugt für 2 oder 3, und Alk für
 C_1 - C_4 -Alkyl, bevorzugt für Ethyl oder n -Butyl, steht). Besonders bevorzugt verwendet man
15 $3 \text{ HF} / \text{N}(\text{Et})_3$ (Franz Reagenz), $3 \text{ HF} / \text{N}(\text{n-Bu})_3$ und $\text{HF} / \text{Pyridin}$ (Ohla's Reagenz). Ganz
besonders bevorzugt verwendet man $3 \text{ HF} / \text{N}(\text{Et})_3$ (Franz Reagenz) oder $3 \text{ HF} / \text{N}(\text{n-Bu})_3$.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird gegebenenfalls in Anwesenheit eines Verdünnungsmittels
durchgeführt. Vorzugsweise verwendbar sind Nitrile, wie Acetonitril; halogenierte Kohlenwasser-
20 stoffe, wie z.B. Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, Di-
chlorethan, Trifluorchlormethan, 1,1,2-Trifluor-1,2,2-trichlorethan, 1,1,1-Trifluor-2,2,2-trichlor-
ethan oder Trichlorethan; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Petrolether, Hexan, Heptan,
Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol oder Decalin; Ether, wie Diethylether,
Diisopropylether, Methyl-tert-butylether, Methyl-tert-Amylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-
25 Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan oder Anisol; Diethylenglykol. Besonders bevorzugt verwen-
det man Acetonitril, Toluol, Chlorbenzol, Trifluorchlormethan, 1,1,2-Trifluor-1,2,2-trichlorethan,
1,1,1-Trifluor-2,2,2-trichlorethan, Dioxan oder Diethylenglykol.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann innerhalb eines relativ großen
30 Temperaturbereichs gearbeitet werden. Im Allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen von 80°C
bis 170°C , bevorzugt bei Temperaturen von 120°C bis 150°C .

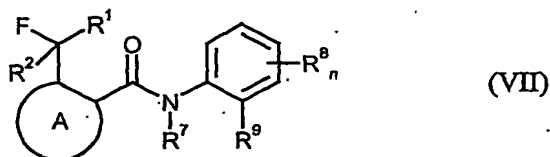
Das erfindungsgemäße Verfahren wird im Allgemeinen unter Normaldruck durchgeführt. Es ist jedoch auch möglich, unter erhöhtem oder vermindertem Druck – im Allgemeinen zwischen 0,1 bar und 50 bar, bevorzugt zwischen 1 bar und 10 bar – zu arbeiten.

- 5 Die Reaktionszeit ist nicht kritisch und kann in Abhängigkeit von der Ansatzgröße in einem größeren Bereich von 1 h bis 20 h, bevorzugt von 6 h bis 12 h gewählt werden.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol chlormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (II) im Allgemeinen zwischen 1 Mol und 3 Mol an gebundenem
 10 HF, vorzugsweise zwischen 1 Mol und 1.5 Mol je Chloratom an Fluorierungsmittel ein.

Die durch das erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren fluormethyl-substituierten Heterocyclen der Formel (I) sind wertvolle Vorstufen für die Herstellung von halogenmethyl-substituierten Pyrazolyl-, Thiazolyl- und Oxazolylcarboxamide, welche fungizide Wirkstoffe darstellen
 15 (vgl. WO 03/070705).

So werden z.B. fungizid wirksame Carboxamide der Formel (VII)



in welcher

- 20 R^1 , R^2 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,

R^7 für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkylsulfinyl, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl; C_1 - C_6 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkylthio, C_1 - C_4 -Halogenalkylsulfinyl, C_1 - C_4 -Halogenalkylsulfonyl, Halogen- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_8 -Halogenocycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen; Formyl, Formyl- C_1 - C_3 -alkyl, (C_1 - C_3 -Alkyl)carbonyl- C_1 - C_3 -alkyl, (C_1 - C_3 -Alkoxy)carbonyl- C_1 - C_3 -alkyl; Halogen-(C_1 - C_3 -alkyl)carbonyl- C_1 - C_3 -alkyl, Halogen-(C_1 - C_3 -alkoxy)carbonyl- C_1 - C_3 -alkyl mit jeweils 1 bis 13 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen; (C_1 - C_8 -Alkyl)carbonyl, (C_1 - C_8 -Alkoxy)carbonyl, (C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl)carbonyl, (C_3 - C_8 -Cycloalkyl)carbonyl; (C_1 - C_6 -Halogenalkyl)carbonyl, (C_1 - C_6 -Halogenalkoxy)carbonyl, (Halogen- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl)carbonyl, (C_3 - C_8 -Halogenocycloalkyl)carbonyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen; oder $-C(=O)C(=O)R^{10}$, $-CONR^{11}R^{12}$ oder $-CH_2NR^{13}R^{14}$ steht,

R^8 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, iso-Propyl, Methylthio oder Trifluormethyl steht,

n für 1, 2, 3 oder 4, bevorzugt für 1 oder 2 steht,

R⁹ für gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl steht, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₂-Halogenalkyl oder C₁-C₂-Halogenalkoxy mit jeweils 1 bis 5 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen, Hydroxyimino-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkoxyimino-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxyimino-C₁-C₄-alkyl, oder bei zwei benachbarten Substituenten aus Difluormethylenedioxy oder Tetrafluorethylenedioxy;

oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder C₁-C₄-Alkyl substituiertes C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder C₃-C₁₀-Bicycloalkyl.

oder unsubstituiertes C₂-C₂₀-Alkyl oder für einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod und/oder C₃-C₆-Cycloalkyl substituiertes C₁-C₂₀-Alkyl steht, wobei der Cycloalkylteil seinerseits gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod, C₁-C₄-Alkyl und/oder C₁-C₄-Halogenalkyl substituiert sein kann,

oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod und/oder C₃-C₆-Cycloalkyl substituiertes C₂-C₂₀-Alkenyl oder C₂-C₂₀-Alkynyl steht, wobei der Cycloalkylteil seinerseits gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod, C₁-C₄-Alkyl und/oder C₁-C₄-Halogenalkyl substituiert sein kann,

R¹⁰ für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl; C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Halogenalkoxy, Halogen-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₈-Halogenencycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen steht,

R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl; C₁-C₈-Halogenalkyl, Halogen-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₈-Halogenencycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen stehen,

R¹¹ und R¹² außerdem gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen oder C₁-C₄-Alkyl substituierten gesättigten Heterocyclus mit 5 bis 8 Ringatomen bilden, wobei der Heterocyclus 1 oder 2 weitere, nicht benachbarte Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder NR¹⁵ enthalten kann,

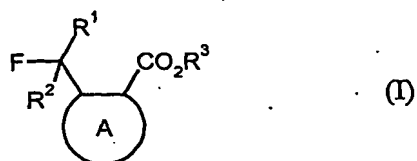
R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl; C₁-C₈-Halogenalkyl, C₃-C₈-Halogenencycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen stehen,

R¹³ und R¹⁴ außerdem gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen oder C₁-C₄-Alkyl substituierten gesättigten Heterocyclus mit 5 bis 8 Ringatomen bilden, wobei der Hetero-

cyclus 1 oder 2 weitere, nicht benachbarte Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder NR^{15} enthalten kann,

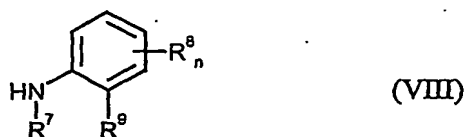
R^{15} für Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl steht,

5 erhalten, indem man fluormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (I)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10 in Anwesenheit einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels verseift, die freie Säure anschließend entweder in Gegenwart eines Chlorierungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels in das entsprechende Säurechlorid überführt oder die freie Säure direkt mit Anilin-Derivaten der Formel (VIII)



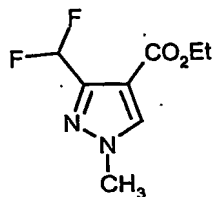
in welcher R^7 , R^8 , n und R^9 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15

gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt.

20

Das erfindungsgemäße Herstellen von fluormethyl-substituierten Heterocyclen der Formel (I) wird in den nachstehenden Beispielen beschrieben, welche die obige Beschreibung weiter illustrieren. Die Beispiele sind jedoch nicht in einschränkender Weise zu interpretieren.

HerstellungsbeispieleBeispiel 1

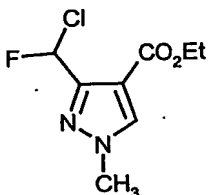
5 3-(Dichlormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester (37.9 g, 0.16 mol) und Triethylamintris(hydrofluorid) (80 g, 0.49 mol) wurden in einem Autoklav 8 h bei 145°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 200 ml Wasser verdünnt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, gewaschen und getrocknet.

10 Man erhielt 28.5 g (87 % der Theorie) von 3-(Difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester Produkt mit dem Schmelzpunkt 43-46°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.35 (t, 3H); 3.96 (t, 3H); 4.31 (kw, CH₂); 7.10 (t, CF₂H); 7.90 (s, 1H) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -117.2 (d, J = 55.4 Hz) ppm.

15

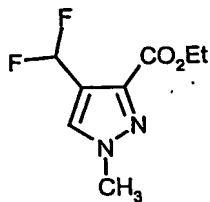
Beispiel 2

3-(Dichlormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester 37.9 g (0.16 mol) und Triethylamintris(hydrofluorid) 80 g (0.49 mol) wurden in einem Autoklav 8 h bei 120°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 200 ml Wasser verdünnt und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Das gewünschte Produkt wurde durch Chromatographie von 3-(Difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester abgetrennt und isoliert.

20 Man erhielt 20 g (56 % der Theorie) von 3-(Fluorchlormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester.

25

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -133.8 (d, J = 47.5 Hz) ppm.

Beispiel 3

5 4-(Dichlormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester 37.9 g (0.16 mol) und Triethylamintris(hydrofluorid) 80 g (0.49 mol) wurden in einem Autoklav 8 h bei 160°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 200 ml Wasser verdünnt und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Das gewünschte Produkt wurde durch Chromatographie gereinigt und isoliert.

Man erhielt 26.8 g (75 % der Theorie) von 4-(Difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester mit dem Schmelzpunkt 30-31°C.

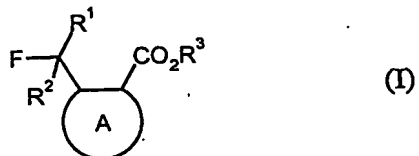
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.37$ (t, 3H); 4.07 (t, 3H); 4.31 (kw, CH_2); 7.49 (t, CF_2H); 7.86 (s, 1H) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -117.2$ (d, $J = 54.7$ Hz) ppm.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen von fluormethyl-substituierten Heterocyclen der Formel (I)



in welcher

R^1 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

R^2 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

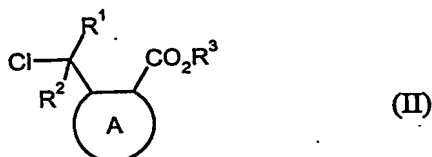
R^3 für C_1 - C_6 -Alkyl steht,

A für einen 5-gliedrigen Heterocyclen steht, ausgewählt aus der Reihe Pyrazol, welches in 1-Position durch R^4 substituiert ist, Thiazol, welches in 2-Position durch R^4 substituiert ist, und Oxazol, welches in 2-Position durch R^4 substituiert ist,

R^4 für C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylthio- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl oder Phenyl steht,

dadurch gekennzeichnet, dass man

- a) chlormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (II)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, in Gegenwart eines Fluorierungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt.

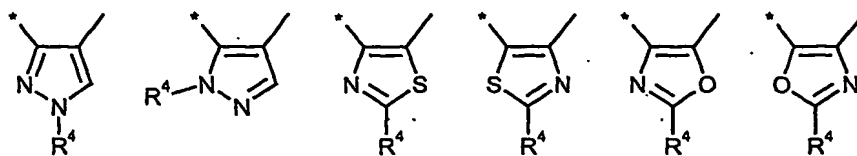
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsstoffe chlormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (II) einsetzt, in welcher

R^1 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

R^2 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

R^3 für C_1 - C_4 -Alkyl steht,

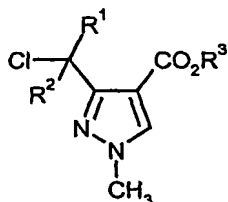
A für einen 5-gliedrigen Heterocyclen steht, ausgewählt aus der Reihe



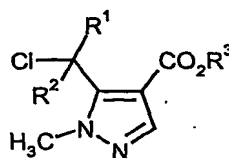
wobei jeweils die mit * markierte Bindung mit der $-CClR^1R^2$ -Gruppe und die andere Bindung mit der Estergruppe verbunden ist,

R^4 für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl steht.

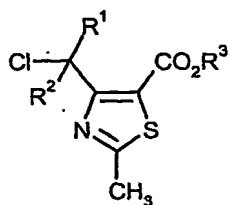
3. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsstoffe eine der folgenden Verbindungen der Formeln (II-a), (II-b), (II-c) oder (II-d) einsetzt



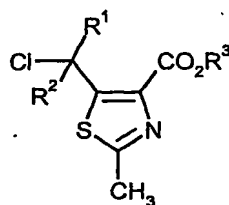
(II-a)



(II-b)



(II-c)



(II-d)

in welchen jeweils R^1 , R^2 und R^3 die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen haben.

4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für Chlor, R^2 für Wasserstoff und R^3 für Methyl oder Ethyl steht.
5. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Fluorierungsmittel Alkalifluoride, Cobalt(III)-fluorid, Halogenfluoride, Antimonfluoride, Molybdänfluorid, Fluorwasserstoff, Fluorwasserstoff/Pyridin-Gemische, tertiäre Ammoniumhydrofluoride oder Trialkylaminhydrofluoride der allgemeinen Formel $n \text{ HF} / \text{N(Alk)}_3$ (wobei n für 1, 2, oder 3, und Alk für C_1 - C_4 -Alkyl steht) einsetzt.
6. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Fluorierungsmittel $3 \text{ HF} / \text{N(Et)}_3$ (Franz Reagenz), $3 \text{ HF} / \text{N(n-Bu)}_3$ oder HF/Pyridin (Ohla's Reagenz) einsetzt.

7. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Fluorierungsmittel 3 HF / N(Et)₃ (Franz Reagenz) oder 3 HF / N(n-Bu)₃ einsetzt.

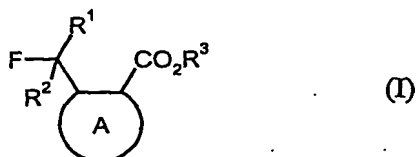
5

8. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man bei Temperaturen von 80°C bis 170°C durchführt.

10

9. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man bei Temperaturen von 120°C bis 150°C durchführt.

10. Verwendung von fluormethyl-substituierten Heterocyclen der Formel (I)



in welcher

15

R¹ für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

R² für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

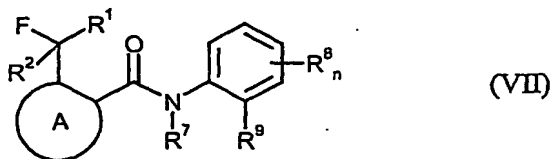
R³ für C₁-C₆-Alkyl steht,

A für einen 5-gliedrigen Heterocyclen steht, ausgewählt aus der Reihe Pyrazol, welches in 1-Position durch R⁴ substituiert ist, Thiazol, welches in 2-Position durch R⁴ substituiert ist, und Oxazol, welches in 2-Position durch R⁴ substituiert ist,

20

R⁴ für C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl oder Phenyl steht,

zum Herstellen von fungizid wirksamen Carboxamiden der Formel (VII)



25

in welcher

R¹, R² und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,

R⁷ für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl; C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkylthio, C₁-C₄-Halogenalkylsulfinyl, C₁-C₄-Halogenalkylsulfonyl, Halogen-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₈-Halogenocycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor-

30

und/oder Bromatomen; Formyl, Formyl- C_1 - C_3 -alkyl, (C_1 - C_3 -Alkyl)carbonyl- C_1 - C_3 -alkyl, (C_1 - C_3 -Alkoxy)carbonyl- C_1 - C_3 -alkyl; Halogen-(C_1 - C_3 -alkyl)carbonyl- C_1 - C_3 -alkyl, Halogen-(C_1 - C_3 -alkoxy)carbonyl- C_1 - C_3 -alkyl mit jeweils 1 bis 13 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen; (C_1 - C_8 -Alkyl)carbonyl, (C_1 - C_8 -Alkoxy)carbonyl, (C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl)carbonyl, (C_3 - C_8 -Cycloalkyl)carbonyl; (C_1 - C_6 -Halogenalkyl)carbonyl, (C_1 - C_6 -Halogenalkoxy)carbonyl, (Halogen- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl)carbonyl, (C_3 - C_8 -Halogenocycloalkyl)carbonyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen; oder $-C(=O)C(=O)R^{10}$, $-CONR^{11}R^{12}$ oder $-CH_2NR^{13}R^{14}$ steht,

R^8 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, iso-Propyl, Methylthio oder Trifluormethyl steht,

n für 1, 2, 3 oder 4, bevorzugt für 1 oder 2 steht,

R^9 für gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl steht, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_2 -Halogenalkyl oder C_1 - C_2 -Halogenalkoxy mit jeweils 1 bis 5 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen, Hydroxyimino- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxyimino- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkoxyimino- C_1 - C_4 -alkyl, oder bei zwei benachbarten Substituenten aus Difluormethylenedioxy oder Tetrafluorethylenedioxy; oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder C_1 - C_4 -Alkyl substituiertes C_3 - C_{10} -Cycloalkyl oder C_3 - C_{10} -Bicycloalkyl.

oder unsubstituiertes C_2 - C_{20} -Alkyl oder für einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod und/oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl substituiertes C_1 - C_{20} -Alkyl steht, wobei der Cycloalkylteil seinerseits gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod, C_1 - C_4 -Alkyl und/oder C_1 - C_4 -Halogenalkyl substituiert sein kann,

oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod und/oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl substituiertes C_2 - C_{20} -Alkenyl oder C_2 - C_{20} -Alkynyl steht, wobei der Cycloalkylteil seinerseits gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod, C_1 - C_4 -Alkyl und/oder C_1 - C_4 -Halogenalkyl substituiert sein kann,

R^{10} für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl; C_1 - C_6 -Halogenalkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkoxy, Halogen- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_8 -Halogenocycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen steht,

R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl; C_1 - C_8 -Halogenalkyl, Halogen- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_8 -Halogenycycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen stehen,

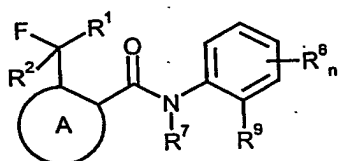
R^{11} und R^{12} außerdem gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen oder C_1 - C_4 -Alkyl substituierten gesättigten Heterocyclus mit 5 bis 8 Ringatomen bilden, wobei der Heterocyclus 1 oder 2 weitere, nicht benachbarte Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder NR^{15} enthalten kann,

R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl; C_1 - C_8 -Halogenalkyl, C_3 - C_8 -Halogenycycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen stehen,

R^{13} und R^{14} außerdem gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen oder C_1 - C_4 -Alkyl substituierten gesättigten Heterocyclus mit 5 bis 8 Ringatomen bilden, wobei der Heterocyclus 1 oder 2 weitere, nicht benachbarte Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder NR^{15} enthalten kann,

R^{15} für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht.

11. Verfahren zum Herstellen von fungizid wirksamen Carboxamiden der Formel (VII)



(VII)

in welcher

R^1 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

R^2 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

A für einen 5-gliedrigen Heterocyclus steht, ausgewählt aus der Reihe Pyrazol, welches in 1-Position durch R^4 substituiert ist, Thiazol, welches in 2-Position durch R^4 substituiert ist, und Oxazol, welches in 2-Position durch R^4 substituiert ist,

R^4 für C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylthio- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl oder Phenyl steht,

R^7 für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkylsulfinyl, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl; C_1 - C_6 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkylthio, C_1 - C_4 -Halogenalkylsulfinyl, C_1 - C_4 -Halogenalkylsulfonyl, Halogen- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_8 -Halogenycycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor-

und/oder Bromatomen; Formyl, Formyl- C_1 - C_3 -alkyl, (C_1 - C_3 -Alkyl)carbonyl- C_1 - C_3 -alkyl, (C_1 - C_3 -Alkoxy)carbonyl- C_1 - C_3 -alkyl; Halogen-(C_1 - C_3 -alkyl)carbonyl- C_1 - C_3 -alkyl, Halogen-(C_1 - C_3 -alkoxy)carbonyl- C_1 - C_3 -alkyl mit jeweils 1 bis 13 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen; (C_1 - C_8 -Alkyl)carbonyl, (C_1 - C_8 -Alkoxy)carbonyl, (C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl)carbonyl, (C_3 - C_8 -Cycloalkyl)carbonyl; (C_1 - C_6 -Halogenalkyl)carbonyl, (C_1 - C_6 -Halogenalkoxy)carbonyl, (Halogen- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl)carbonyl, (C_3 - C_8 -Halogencycloalkyl)carbonyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen; oder $-C(=O)C(=O)R^{10}$, $-CONR^{11}R^{12}$ oder $-CH_2NR^{13}R^{14}$ steht,

R^8 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, iso-Propyl, Methylthio oder Trifluormethyl steht,

n für 1, 2, 3 oder 4, bevorzugt für 1 oder 2 steht,

R^9 für gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl steht, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_2 -Halogenalkyl oder C_1 - C_2 -Halogenalkoxy mit jeweils 1 bis 5 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen, Hydroxyimino- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxyimino- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkoxyimino- C_1 - C_4 -alkyl, oder bei zwei benachbarten Substituenten aus Difluormethylendioxy oder Tetrafluorethylendioxy; oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder C_1 - C_4 -Alkyl substituiertes C_3 - C_{10} -Cycloalkyl oder C_3 - C_{10} -Bicycloalkyl.

oder unsubstituiertes C_2 - C_{20} -Alkyl oder für einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod und/oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl substituiertes C_1 - C_{20} -Alkyl steht, wobei der Cycloalkylteil seinerseits gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod, C_1 - C_4 -Alkyl und/oder C_1 - C_4 -Halogenalkyl substituiert sein kann,

oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod und/oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl substituiertes C_2 - C_{20} -Alkenyl oder C_2 - C_{20} -Alkynyl steht, wobei der Cycloalkylteil seinerseits gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod, C_1 - C_4 -Alkyl und/oder C_1 - C_4 -Halogenalkyl substituiert sein kann,

R^{10} für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl; C_1 - C_6 -Halogenalkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkoxy, Halogen- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_8 -Halogencycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen steht,

R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl; C_1 - C_8 -Halogenalkyl, Halogen- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_8 -Halogenycycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen stehen,

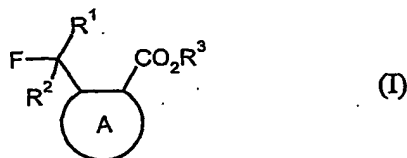
5 R^{11} und R^{12} außerdem gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen oder C_1 - C_4 -Alkyl substituierten gesättigten Heterocyclus mit 5 bis 8 Ringatomen bilden, wobei der Heterocyclus 1 oder 2 weitere, nicht benachbarte Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder NR^{15} enthalten kann,

10 R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl; C_1 - C_8 -Halogenalkyl, C_3 - C_8 -Halogenycycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen stehen,

15 R^{13} und R^{14} außerdem gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen oder C_1 - C_4 -Alkyl substituierten gesättigten Heterocyclus mit 5 bis 8 Ringatomen bilden, wobei der Heterocyclus 1 oder 2 weitere, nicht benachbarte Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder NR^{15} enthalten kann,

R^{15} für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht,

dadurch gekennzeichnet, dass man fluormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (I)



20

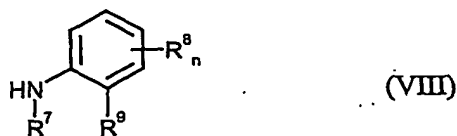
in welcher

R^1 , R^2 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,

R^3 für C_1 - C_6 -Alkyl steht,

25

in Anwesenheit einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels verseift, die freie Säure anschließend entweder in Gegenwart eines Chlorierungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels in das entsprechende Säurechlorid überführt oder die freie Säure direkt mit Anilin-Derivaten der Formel (VIII)



in welcher R^7 , R^8 , n und R^9 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

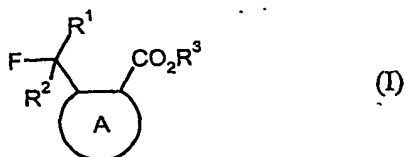
gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt.

- 5 12. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen der Formel (I) gemäß dem Verfahren nach Anspruch 1 erhält.

Verfahren zum Herstellen von fluormethyl-substituierten Heterocyclen

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen fluormethyl-substituierter Heterocyclen der Formel (I)



in welcher R¹, R², R³ und A die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben,

durch Fluorierung der entsprechenden chlormethyl-substituierte Vorstufen.